

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-236369

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月31日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 311/45

C 0 7 C 311/45

A 6 1 K 31/16

A 6 1 K 31/16

31/18

A B G

31/18

A B G

31/19

A B L

31/19

A B L

31/215

A E D

31/215

A E D

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-40122

(22) 出願日

平成10年(1998) 2月23日

(71) 出願人 592086318

壽製薬株式会社

長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地

(72) 発明者 富山 剛

長野県埴科郡坂城町大字坂城1113

(72) 発明者 富山 格

長野県埴科郡坂城町大字中之条1295-1

(72) 発明者 柳沢 隆

長野県更埴市大字稲荷山字元町1652-3

(72) 発明者 野田 淳

長野県埴科郡坂城町大字坂城6343 壽製薬  
若草寮

(74) 代理人 弁理士 田中 宏 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スルホンアミド誘導体及びその製造法並びにこれを含有する医薬組成物

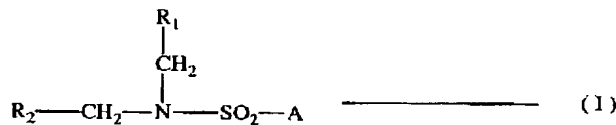
(57) 【要約】

薬学的に許容し得る塩。

【目的】 経口投与が可能なMMPs阻害剤及びその製造方法並びに該化合物を有効成分とした医薬組成物の提供。

【構成】 次式の一般式 (I) :

【化1】

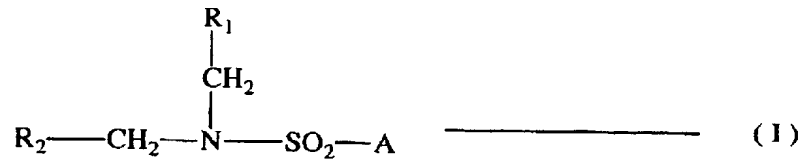


〔式中、 $R_1$ は低級アルキル基、複素環、フェニル基、又は置換フェニル基、 $R_2$ は $-COOH$ 基、 $-CONH$ OH基又は $-COOC_2H_5$ 基である。Aは、(1)  $-Ph-NHCO-R_3$ 基 ( $Ph$ はフェニル基、 $R_3$ は置換又は非置換のフェニル基、チエニル基、又はピリジル基)、(2)  $-R_4-R_5$ 基 ( $R_4$ はフェニル基又はチエニル基、 $R_5$ は置換又は非置換のフェニル基又はチエニル基)、及び(3)  $-Ph-NHSO_2-R_6$ 基 ( $Ph$ はフェニル基、 $R_6$ は置換又は非置換のフェニル基) からなる群より選ばれた基である。〕で示される化合物又は

Atty. Docket No. 3333/1/US  
Serial No. 10/031,181  
Stallings et al  
Reference 21 of 41

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】次式の一般式(I)：



〔式中、 $R_1$ は低級アルキル基、複素環、フェニル基、又は低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換された置換フェニル基である。 $R_2$ は $-COOH$ 基、 $-CONH_2$ 基又は $-COOC_2H_5$ 基である。Aは、

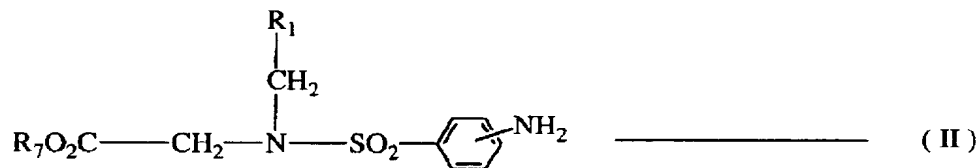
(1)  $-Ph-NHCO-R_3$ 基 ( $Ph$ はフェニル基、 $R_3$ はフェニル基、又は低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは $-O-(CH_2)_nNH_2$ 基 ( $n=1\sim3$ ) で置換された置換フェニル基、又はチエニル基、又は低級アルキル基で置換された置換チエニル基、又はピリジル基)、(2)  $-R_4-R_5$ 基 ( $R_4$ はフェニル基又はチエニル基、 $R_5$ はフェニル基、又は低級アルキル基、低

【化1】

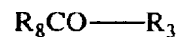
級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基若しくはシアノ基で置換された置換フェニル基、又はチエニル基、又は低級アルキル基で置換された置換チエニル基)、及び(3)  $-Ph-NHSO_2-R_6$ 基 ( $Ph$ はフェニル基、 $R_6$ はフェニル基、又は低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換された置換フェニル基) からなる群より選ばれた基である。〕で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】次式の一般式(II)：

【化2】



〔式中、 $R_1$ は前記と同じである。 $R_7$ は1～3個の炭素原子を含むアルキル基である。〕で示される化合物と、



〔式中、 $R_3$ は前記と同じであり、 $R_8$ はハロゲン原子である。〕で示される化合物を塩基存在下で反応させ、次

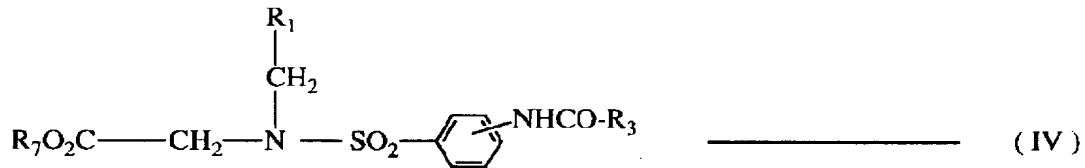
次式の一般式(III)：

【化3】

(III)

式の一般式(IV)：

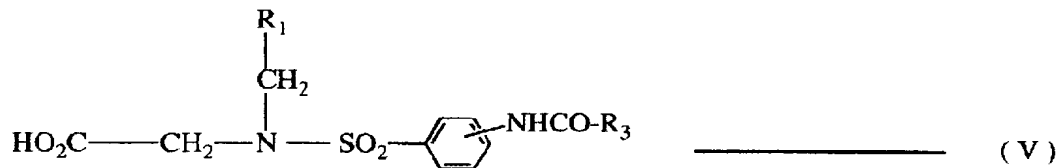
【化4】



〔式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 及び $R_7$ は前記と同じである。〕で示される化合物となし、次でこの一般式(IV)の化合物

を加水分解することを特徴とする一般式(V)：

【化5】

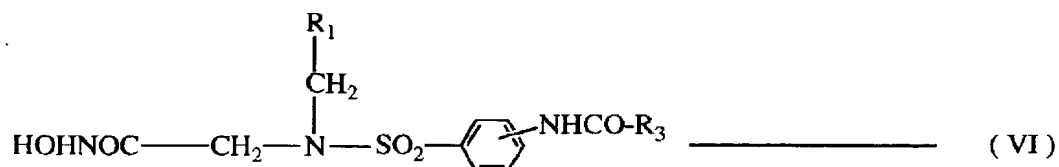


〔式中、 $R_1$ 及び $R_3$ は前記と同じである。〕で示される化合物の製造方法。

【請求項3】請求項2記載の一般式(V)で示される化

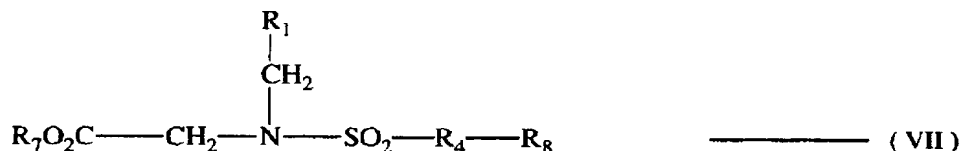
合物に $NH_2OH$ を縮合剤の存在下で反応させることを特徴とする一般式(VI)：

【化6】



(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_3$  は前記と同じである。) で示される化合物の製造方法。

【請求項4】次式の一般式(VII) :  
【化7】



(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$  及び  $\text{R}_7$  は前記と同じであり、 $\text{R}_8$  はハロゲン原子である。) で示される化合物と、次式の一般

式(VIII)又は(IX) :  
【化8】



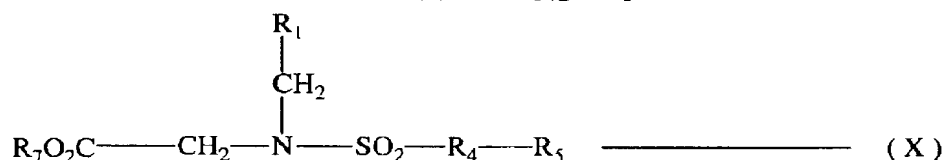
(式中、 $\text{R}_5$  は前記と同じであり、 $\text{R}_8$  はハロゲン原子を表す。)

【化9】



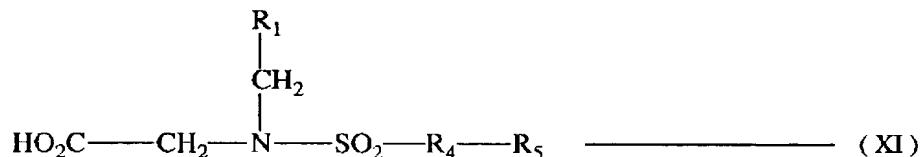
(式中、 $\text{R}_5$  は前記と同じである。) で示される化合物とを、パラジウム化合物を触媒に用いて塩基存在下で反

応させ、次式の一般式(X) :  
【化10】



(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  及び  $\text{R}_7$  は前記と同じである。) で示される化合物となし、次でこの一般式(X)の化合物を加水分解することを特徴とする次式の一般式(X

I) :  
【化11】

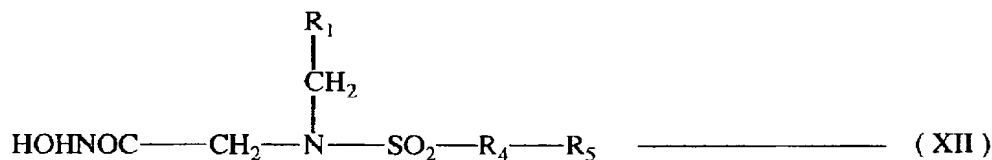


(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、及び  $\text{R}_5$  は前記と同じである。) で示される化合物の製造方法。

化合物に  $\text{NH}_2\text{OH}$  を縮合剤の存在下で反応させることを特徴とする一般式(XII) :

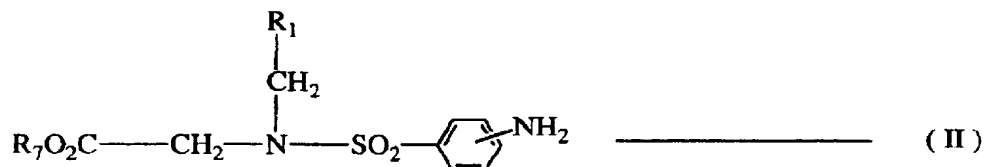
【請求項5】請求項4記載の一般式(XI)で示される

【化12】



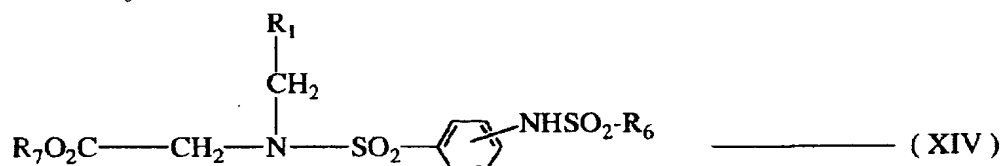
(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、及び  $\text{R}_5$  は前記と同じである。) で示される化合物の製造方法。

【請求項6】次式の一般式(II) :  
【化13】



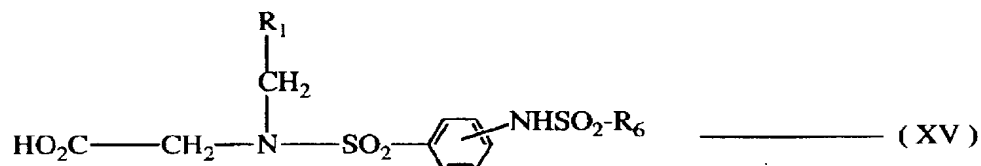
(式中、 $R_1$ 、 $R_7$ 前記と同じである)で示される化合物と、一般式 $R_8-SO_2-R_6$ (一般式XIII、式中の $R_6$ は前記と同じであり、 $R_8$ はハロゲン原子を示す。)と

を、塩基存在下で反応させ、次式の一般式(XIV):  
【化14】



(式中、 $R_1$ 、 $R_6$ 及び $R_7$ は前記と同じである。)で示される化合物となし、次でこの一般式(XIV)の化合

物を加水分解することを特徴とする一般式(XV):  
【化15】

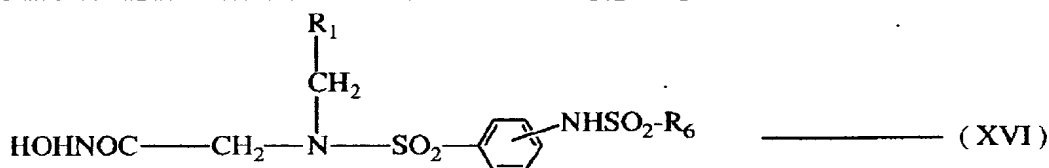


(式中、 $R_1$ 及び $R_6$ は前記と同じである。)で示される化合物の製造方法。

化合物に $NH_2OH$ を縮合剤の存在下で反応させることを特徴とする一般式(XVI):

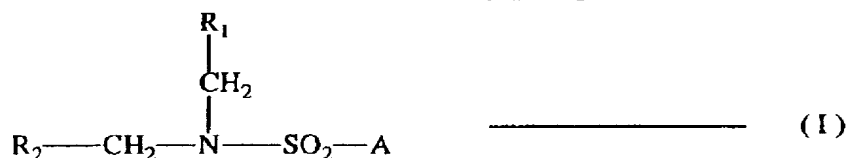
【請求項7】請求項6記載の一般式(XV)で示される

【化16】



(式中、 $R_1$ 及び $R_6$ は前記と同じである。)で示される化合物の製造方法。

【請求項8】次式の一般式(I):  
【化17】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及びAは前記と同じである。)で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテイナーゼによる細胞外マトリックスの破壊に起因する疾患の治療及び／又は予防のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、マトリックスメタロプロテイナーゼ(Matrix Metalloproteinases: 以下MMPsと称す)阻害作用を有する、スルホンアミド誘導体又はその薬学的に許容しうる塩及びその製造方法並

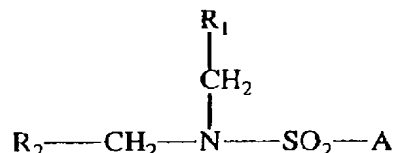
びに該スルホンアミド誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】MMPsは、細胞外マトリックス(Extracellular Matrix)の分解に関与する蛋白分解酵素であり、活性中心に $Zn^{2+}$ や $Ca^{2+}$ を有する酵素である。正常の生理的条件下ではMMPsの構成的(Constitutive)な発現は低く、生体(組織内)に存在するMMPs阻害物質(Tissue inhibitor of metalloproteinase: TIMPs)により制御されている。しかし、病的条件下、例えばリウマチ及び骨関節炎の場合、MMPsが上

昇し、生体に存在するTIMPsで制御できなくなる。この状態はさらに関節軟骨の糖蛋白やコラーゲンを減少させる(J.Trzaskos, et al., Acta Orthopaedica Scandinavica, 66, 150 (1995))。また、MMPsは動脈硬化の発現や血管形成術後の再狭窄にも重要な役割を示していると言われている(C.M.Dollery et al., Cric Res., 7, 863, (1995))。

【0003】そのため、このような病的条件下で生成増加したMMPsの活性をMMPs阻害剤(MMPsインヒビター)により制御することは上記疾患の治療、さらに癌の転移予防や角膜潰瘍の修復にも有効であり(R.P. Beckett et al., D.D.T., 1, 16, (1996))、また、炎症性腸疾患に対するMMPs阻害剤の応用も期待されている(Sylvia L.F. Pender et al., J. Immunol., 158, 1582, (1997))。そこで基質アナログMMPs阻害剤が数多く研究され(Inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs), Nigel RA Beeley, Phillip RJ Ansell, Andrew JP Dochertyら, Curr. Opin. Ther. Patent., 4, 7-16, (1994), Current Drugs Ltd ISSN 0962-2594 参照)、各種のMMPs阻害剤についての総説も報告されている(C.M. Dollery et al., Cric Res., 7, 863, (1995))。また、MMPs阻害剤の特許も数多く開示され、そしてEP606046号や特開平9-104672号



【0007】〔式中、 $R_1$ は低級アルキル基、複素環、フェニル基、又は低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換された置換フェニル基である。 $R_2$ は $-COOH$ 基、 $-CONHOH$ 基又は $-COOC_2H_5$ 基である。 $A$ は、(1)  $-Ph-NHCO-R_3$  ( $Ph$ はフェニル基、 $R_3$ はフェニル基、又は低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは $-O-(CH_2)_nNH_2$ 基 ( $n=1\sim3$ )で置換された置換フェニル基、又はチエニル基、又は低級アルキル基で置換された置換チエニル基、又はピリジル基)、(2)  $-R_4-R_5$  ( $R_4$ はフェニル基又はチエニル基、 $R_5$ はフェニル基、又は低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基若しくはシアノ基で置換された置換フェニル基、又はチエニル基、又は低級アルキル基で置換された置換チエニル基)、及び(3)  $-Ph-NHSO_2-R_6$  ( $Ph$ はフェニル基、 $R_6$ はフェニル基、又は低級アルキル基若しくは低級アルコキシ基で置換された置換フェニル基)からなる群より選ばれた基である。〕で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩である。また本発明は、一般式(I)の化合物又はその薬学的に許容

公報では、アリアルスルホンアミド誘導体がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有することを開示している。

#### 【0004】

【発明が解決しようとする課題】ところが、MMPs阻害剤として従来報告されている化合物は、経口吸収が悪く、そのため胸膜内投与(Drug News & Perspectives, 8 (4), 247, (1995))或いは点眼薬での投与(Drug of the Future, 18, 1101, (1993))が行われており、不便があった。本発明は、経口吸収が良く、経口投与が可能な非ペプチドMMPs阻害剤及びその製造方法並びに該化合物を有効成分とする医薬組成物を提供することを目的とする。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、MMPs阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行った結果、一般式(I)で示される、スルホンアミド誘導体がMMPs阻害作用を有することを見出した。本発明の一般式(I)で示されるスルホンアミド誘導体は、これまで全く知られていない新規な化合物である。すなわち、本発明は次式の一般式(I)：

#### 【0006】

#### 【化18】



し得る塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテイナーゼによる細胞外マトリックスの破壊に起因する疾患の治療及び/又は予防のための医薬組成物である。

#### 【0008】

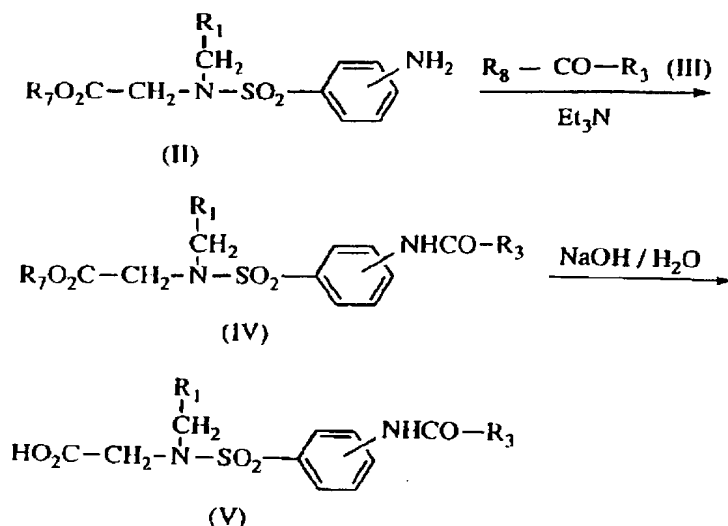
【発明の実施の形態】本発明の上記の一般式(I)において、低級アルキル基は1～6個の炭素原子を含むアルキル基で、直鎖状でも分枝状でもよく、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロヘキシルなどである。また $R_1$ の複素環は例えばピリジル、ピラゾリルである。また、低級アルコキシ基は1～6個の炭素原子を含むアルコキシ基である。

【0009】本発明の一般式(I)の化合物は次のように製造することができる。

(1) 一般式(I)の化合物において、 $R_2$ が $-COOH$ 基、 $A$ が $-Ph-NHCO-R_3$ 基である化合物、すなわち請求項2記載の一般式(V)の化合物の製造。この一般式(V)の化合物は次のようにして製造する。

#### 【0010】

#### 【化19】



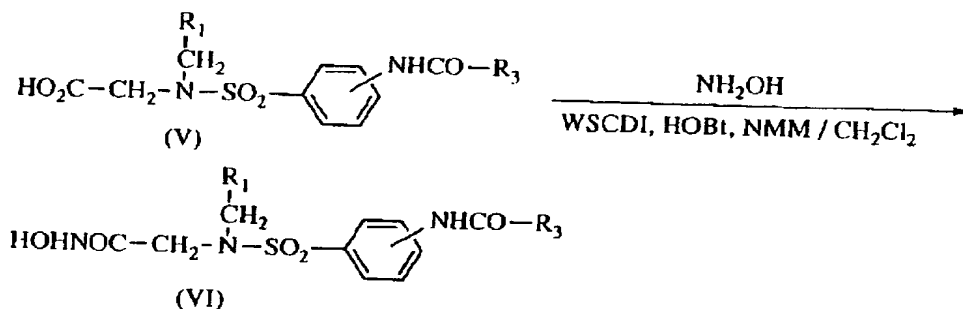
(但し、式中の  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_7$  及び  $\text{R}_8$  は上記と同じ)

【0011】すなわち、一般式 (II) の化合物と一般式 (III) の化合物とを、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下において、クロロホルム、ジクロロメタン等の有機溶媒中で、室温又は加熱のもとで攪拌して反応させ、一般式 (IV) の化合物を得る。次いで、この一般式 (IV) を水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムによりアルカリ加水分解し、一般式 (V) の化合物を得る。

(2) 一般式 (I) の化合物において、 $\text{R}_2$  が  $-\text{CONH}_2$  基、 $\text{A}$  が  $-\text{Ph}-\text{NHCO}-\text{R}_3$  基である化合物、すなわち請求項3記載の一般式 (VI) の化合物の製造。一般式 (VI) の化合物は次のようにして製造する。

【0012】

【化20】



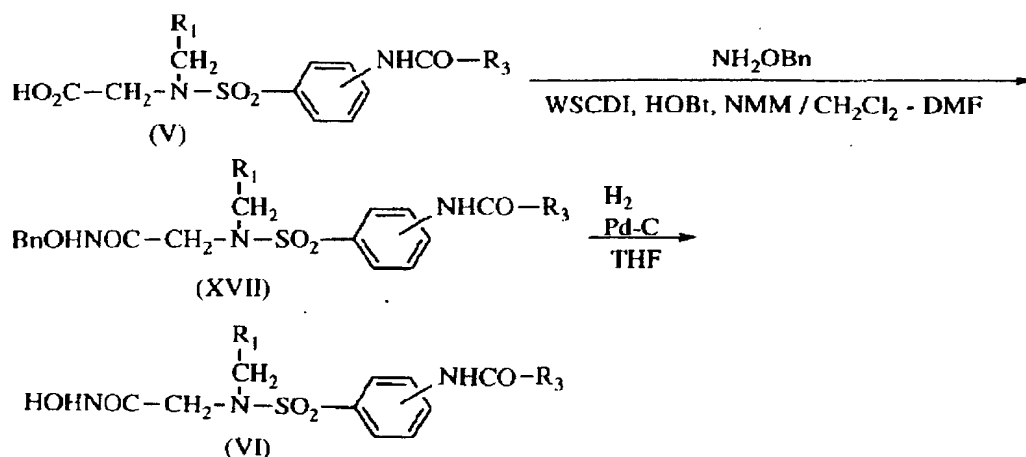
(但し、式中の  $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_3$  は上記と同じ)

【0013】すなわち、一般式 (VI) のヒドロキサム酸は、一般式 (V) のカルボン酸とヒドロキシシアミンとを縮合剤の存在下で反応させて得ることができる。縮合剤としてはジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、ジエチルホスホリルシアニド (DEPC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、カルボニルジイミダゾール (CDI) あるいは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (WSCDI) を用いることができる。反応は、溶媒中で塩基の下で行う。溶媒としてはジメチルホルムアミ

ド (DMF) 又はテトラヒドロフラン (THF) を用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン又はN-メチルモルホリン (NMM) を用いることができる。また、上記のヒドロキシシアミンの代わりにO-ベンジルヒドロキシシアミン ( $\text{NH}_2\text{O}-\text{Bn}$ ) を用いて縮合させO-ベンジルヒドロキサム酸アミド (XVII) を得、これをパラジウム-炭素 ( $\text{Pd}/\text{C}$ ) で脱ベンジル化して一般式 (VI) を得ることもできる。

【0014】

【化21】



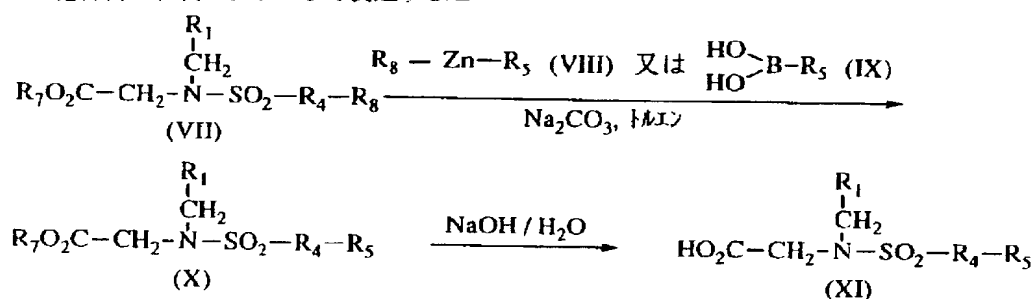
(但し、式中のR<sub>1</sub>及びR<sub>3</sub>は上記と同じ)

【0015】(3)一般式(I)の化合物において、R<sub>2</sub>が-COOH基、Aが-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>基である化合物、すなわち請求項4の一般式(XI)の化合物の製造。この一般式(XI)の化合物は、次のようにして製造するこ

とができる。

【0016】

【化22】



(但し、式中のR<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は上記と同じ)

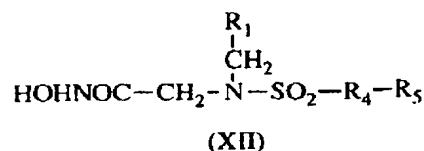
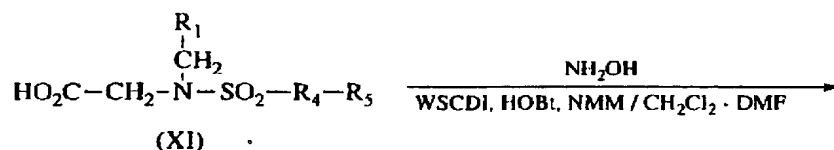
【0017】すなわち、A.Suzuki (Synth.Org.Chem. Jpn., 1988, 46, 848.), E.Negishi (J.Org.Chem., 1977, 42, 1821.) 又は J.K.Stille (J.Org.Chem., 1987, 52, 422.) らのパラジウム又はニッケル触媒を用いたクロスカップリング反応を参考にして、一般式(VII)の化合物に一般式(VIII)の化合物又は一般式(IX)の化合物をクロスカップリングして一般式(X)の化合物を得る。このクロスカップリング反応は、触媒の存在下、塩基を含む溶媒中で行うことができる。触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、酢酸パラジウムなどに代表されるパラジウム化合物を用いることができる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどを用いることができる。溶媒としてはトルエ

ン、ジメチルホルムアミド、水などを用いることができる。反応は室温又は加熱して行う。その後、一般式(X)の化合物を水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムによりアルカリ加水分解して一般式(XI)の化合物を得る。

(4)一般式(I)の化合物において、R<sub>2</sub>が-CONHOH基、Aが-R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub>基である化合物、すなわち請求項5の一般式(XII)の化合物の製造。この一般式(XII)の化合物は、次のようにして製造することができる。

【0018】

【化23】



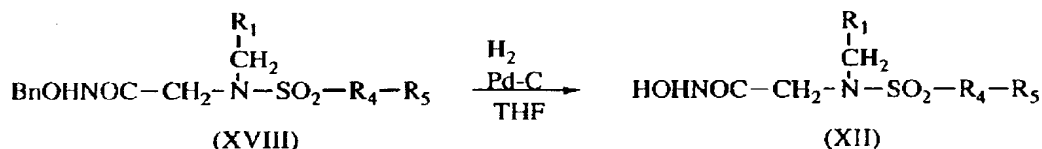
(但し、式中の R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は上記と同じ)

【0019】すなわち、一般式 (XII) のヒドロキサム酸は、一般式 (XI) のカルボン酸とヒドロキシルアミンを縮合剤及び塩基の存在下で反応させて得ることができる。縮合剤としては DPPA、DEPC、DCC、CDI あるいは WSCDI を使い、塩基としては N-メチルモルホリン (NMM)、トリエチルアミン [(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N] 等を用い、溶媒としては DMF、THF を用

いることができる。また、上記のヒドロキシルアミンの代わりに O-ベンジルヒドロキシルアミン (NH<sub>2</sub>O-Bn) を用いて、O-ベンジルヒドロキサム酸アミド (XVIII) として、脱ベンジルを行い一般式 (XII) の化合物を得ることもできる。

【0020】

【化24】



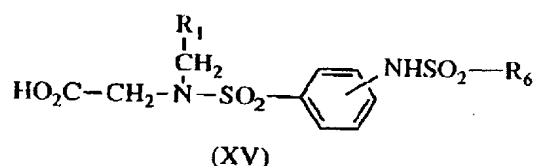
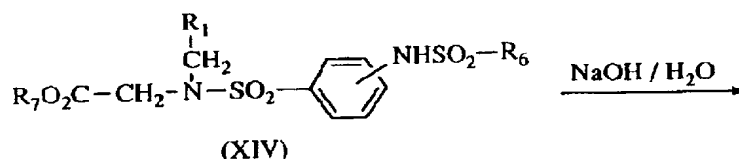
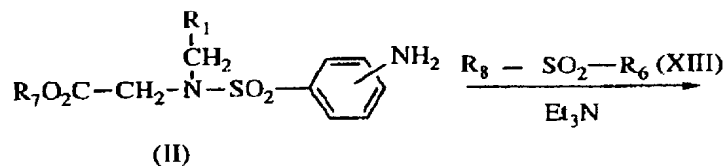
(但し、式中の R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は上記と同じ)

【0021】(5) 一般式 (I) の化合物において、R<sub>2</sub> が -COOH 基、A が -Ph-NHSO<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> 基である化合物、すなわち請求項 6 の一般式 (XV) の化合物の製造。この一般式 (XV) の化合物は、次のようにし

て製造することができる。

【0022】

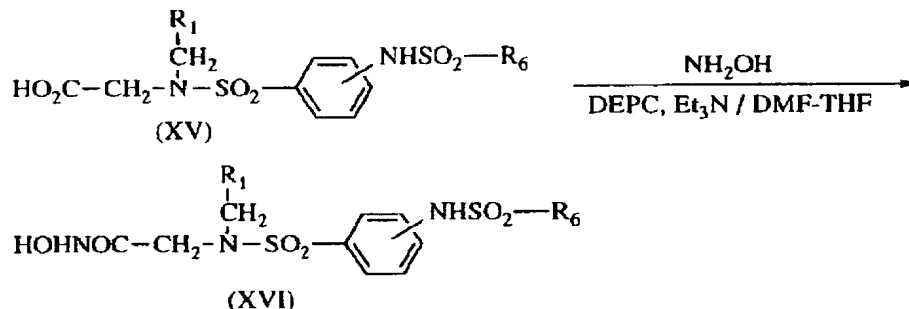
【化25】



(但し、式中の R<sub>1</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は上記と同じ)



【0023】すなわち、一般式(II)の化合物に一般式(XIII)の化合物を、トリエチルアミン[(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N]、ピリジン等の有機塩基又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、クロロホルム、ジクロロメタン等の有機溶媒中で室温又は加熱攪拌して反応させて、一般式(XIV)の化合物を得る。次いで一般式(XIV)を水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムによりアルカリ加水分解して一般式(XV)の化合物を得る。



(但し、式中のR<sub>1</sub>及びR<sub>6</sub>は上記と同じ)

【0025】すなわち、一般式(XVI)のヒドロキサム酸は、一般式(XV)のカルボン酸とヒドロキシルアミンとを縮合剤及び塩基存在下で反応させて得ることができる。縮合剤としてはDPPA、DEPC、DCC、CDIあるいはWSCDIを用い、塩基としてはNMM、(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N等を用い、溶媒としてはDMF、THFを用いることができる。また、上記のヒドロキシルア

(6)一般式(I)の化合物において、R<sub>2</sub>が-C(=O)NH<sub>2</sub>基、Aが-Ph-NHSO<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>基である化合物、すなわち請求項7の一般式(XVI)の化合物の製造。この一般式(XVI)の化合物は、次のようにして製造することができる。

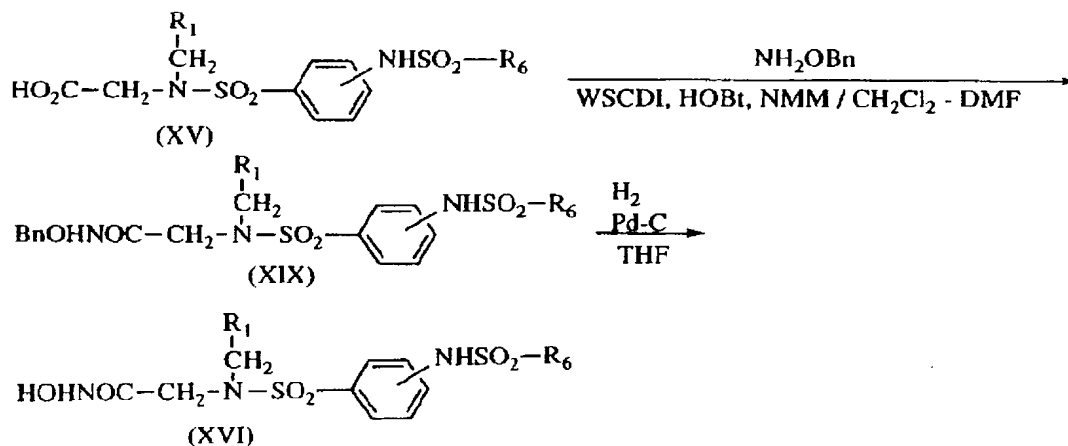
【0024】

【化26】

ミンの代わりにO-ベンジルヒドロキシルアミン(NH<sub>2</sub>O-Bn)を用いて、O-ベンジルヒドロキサム酸アミド(XIX)とし、次いで脱ベンジルを行い一般式(XVI)を得ることもできる。

【0026】

【化27】



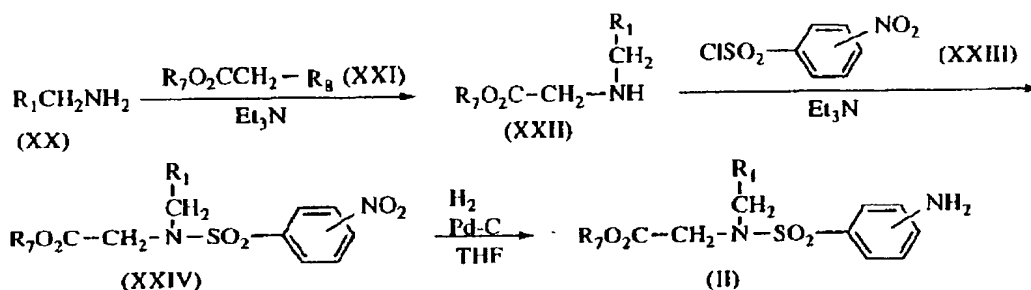
(但し、式中のR<sub>1</sub>及びR<sub>6</sub>は上記と同じ)

【0027】次に、上記一般式(I)の化合物の合成過程における出発物質である一般式(II)の化合物と一般式(VII)の化合物の製造方法を説明する。

(A)一般式(II)の化合物の製造方法

【0028】

【化28】



(但し、式中の R<sub>1</sub>、R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は上記と同じ)

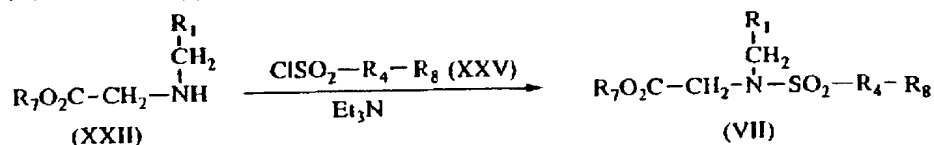
【0029】化合物 (XX) と化合物 (XXI) とを、トリエチルアミン又はピリジン等の塩基の存在下で反応させて化合物 (XXII) を得る。この化合物 (XXII) にニトロベンゼンスルホニルクロライド (XXIII) を、トリエチルアミン又はピリジン等の塩基の存在下で反応させて化合物 (XXIV) を得る。次いで、この化

合物 (XXIV) をパラジウム-炭素触媒存在下で還元して一般式 (II) の化合物を得る。

(B) 一般式 (VII) の化合物の製造方法

【0030】

【化29】



(但し、式中の R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub> 及び R<sub>8</sub> は上記と同じ)

【0031】化合物 (XXII) に化合物 (XXV) を、トリエチルアミン又はピリジン等の塩基の存在下で反応させて一般式 (VII) を得る。

【0032】一般式 (I) で示される化合物を以下に例示する。

(1) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物1)

(2) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物2)

(3) 2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物3)

(4) 2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物4)

(5) 2-[(N-(4-メトキシベンジル)-N-(2-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物5)

(6) 2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物6)

(7) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物7)

【0033】(8) 2-[(N-イソブチル-N-(4-

-(3-シアノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物8)

(9) 2-[(N-イソブチル-N-(2-(5-(3-シアノフェニル)チオフェン)スルホニル))アミノ]酢酸 (化合物9)

(10) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(2-ピロリノイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物10)

(11) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メチル-2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物11)

(12) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-(2-アミノエトキシ)ベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸・塩酸塩 (化合物12)

(13) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物13)

(14) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(2-(2-アミノエトキシ)ベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸・塩酸塩 (化合物14)

【0034】(15) 2-[(N-(3-ピコリル)-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物15)

(16) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸 (化合物16)

(17) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メ

トキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸  
(化合物17)

(18) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(2-  
(2-アミノエトキシ)-4-メトキシ)ベンゼンスル  
ホニル))アミノ]酢酸・塩酸塩(化合物18)

(19) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(3,4-  
ジメトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミ  
ノ]酢酸(化合物19)

(20) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メ  
チル-2-チエニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]  
酢酸(化合物20)

(21) 2-[(N-イソブチル-N-(3-(4-メ  
トキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミ  
ノ]酢酸(化合物21)

【0035】(22) 2-[(N-イソブチル-N-  
(1-(3-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]酢酸(化合物22)

(23) 2-[(N-ピラゾールメチル-N-(4-メ  
トキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミ  
ノ]酢酸(化合物23)

(24) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メ  
トキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]酢酸(化合物24)

(25) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物25)

(26) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(1-(1-メチルベンゾイルアミノ)ベンゼンスル  
ホニル))アミノ]アセトアミド(化合物26)

(27) N-ヒドロキシ-2-[(N-シクロヘキシル  
(4-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベ  
ンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物2  
7)

(28) N-ヒドロキシ-2-[(N-シクロヘキシル  
(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)  
ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物  
28)

【0036】(29) N-ヒドロキシ-2-[(N-  
(1-メトキシベンジル)-N-(2-(4-メチルベ  
ンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセ  
トアミド(化合物29)

(30) N-ヒドロキシ-2-[(N-シクロヘキシル  
(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンス  
ルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物30)

(31) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(1-(1-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンス  
ルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物31)

(32) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(1-(3-シアノフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物32)

(33) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(2-ピロリノイルアミノ)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物34)

(35) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(5-メチル-2-テノイルアミノ)ベンゼン  
スルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物35)

【0037】(36) N-ヒドロキシ-2-[(N-イ  
ソブチル-N-(4-(4-(2-アミノエトキシ)ベ  
ンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセ  
トアミド・塩酸塩(化合物36)

(37) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(3-メチルフェニル)-ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物37)

(38) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(2-(2-アミノエトキシ)ベンゾイルアミ  
ノ))ベンゼンスルホニル)イソブチルアミノ]アセト  
アミド・塩酸塩(化合物38)

(39) N-ヒドロキシ-2-[(N-ピコリル-N-  
(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスル  
ホニル))アミノ]アセトアミド(化合物39)

(40) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物40)

(41) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物41)

(42) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(2-(2-アミノエトキシ)-4-メトキ  
シ)ベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]  
アセトアミド・塩酸塩(化合物42)

【0038】(43) N-ヒドロキシ-2-[(N-イ  
ソブチル-N-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)  
ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物  
43)

(44) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(5-メチル-2-チエニル)ベンゼンスルホ  
ニル))アミノ]アセトアミド(化合物44)

(45) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(3-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンス  
ルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物45)

(46) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(3-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物46)

(47) N-ヒドロキシ-2-[(N-ピラゾールメチ  
ル-N-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンス  
ルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物47)

(48) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンス  
ルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物48)

(49) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物49)

(50) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物50)

(51) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物51)

(52) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-  
(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニ  
ル))アミノ]アセトアミド(化合物52)

ー(4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミド(化合物48)

(49) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸エチルエステル(化合物49)]

【0039】(50) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸エチルエステル(化合物50)]

(51) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物51)]

(52) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物52)]

(53) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物53)]

(54) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物54)]

(55) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-アミノフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物55)]

(56) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-アミノフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物56)]

【0040】(57) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物57)]

(58) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物58)]

(59) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物59)]

(60) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物60)]

(61) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物61)]

(62) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物62)]

【0041】本発明のスルホンアミド誘導体は、MMPsによる細胞外マトリックスの破壊に起因する疾患の治療及び／又は予防のための医薬組成物として用いられるが、この投与に当たっては錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤として経口的に投与でき、また直接注射剤等

の形で非経口投与が可能である。投与量は、患者の症状、年齢、体重により異なるが、例えば成人1日当たり10～1000mgを1～数回に分けて投与することにより効果が期待される。

【0042】

【作用】本発明の一般式(I)で示される化合物は、次に示す薬理試験より明らかなように、優れたMMPs阻害作用を有する。以下に本発明の化合物の薬理試験概要を示す。

薬理試験1：MMP-1(I型コラゲナーゼ)の阻害作用

MMP-1(I型コラゲナーゼ)阻害活性は、ヒト皮膚線維芽細胞由来MMP-1(株式会社ヤガイ)及びI型コラゲナーゼ活性測定キット(株式会社ヤガイ)を使用した酵素検定により評価した(E.D.Harris, Jr. et al., Method Enzymol., 82, 423, (1982))。すなわち、0.01 U/mlのMMP-1、 $10^{10} \sim 10^5$  Mの濃度の化合物及びFITC蛍光標識したI型コラーゲン(50  $\mu$ g)を200mM NaCl、5mM CaCl<sub>2</sub>を含む0.05M Tris/HCl緩衝液(pH7.5)500  $\mu$ l中において37℃で4時間インキュベートした。200mM NaCl、50mM o-フェナントロリン及びエタノールを含む0.05M Tris/HCl緩衝液(pH9.5)200  $\mu$ lを用いてこの反応を止め、15000gで10分間遠心分離した。この上清液の励起波長495nm、蛍光波長520nmにおける蛍光強度を測定し、加熱変性させた基質の蛍光強度と比較して基質分解率を求めた。化合物を加えない対照の基質分解率と比較して、化合物を加えたときの基質分解阻害率を求め、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出した。その結果を表1に示す。

【0043】薬理試験2：MMP-2(ゼラチナーゼA)とMMP-9(ゼラチナーゼB)の阻害作用

MMP-2はCOS-1細胞(理化学研究所)にproMMP-2 cDNAをトランスフェクトし、3日間培養することにより得られた培養上清中のproMMP-2を1mMの4-アミノフェニール水銀酢酸により活性化したものを、また、MMP-9はヒト線維肉腫細胞由来(株式会社ヤガイ)を用い、阻害活性はIV型コラゲナーゼ活性測定キット(株式会社ヤガイ)を使用した酵素検定により評価した(Biswaz, C. et al., J. Cell. Biochem., 28, 39, (1984))。0.01 U/mlのMMP-2あるいはMMP-9、或る濃度範囲の化合物及びFITC蛍光標識したIV型コラーゲン(ウシ胎盤由来、25  $\mu$ g)を200mM NaCl、5mM CaCl<sub>2</sub>を含む0.05M Tris/HCl緩衝液(pH7.5)100  $\mu$ l中において42℃で4時間インキュベートした。MMP-1を用いた酵素検定の場合と同様な操作により、未変性IV型コラーゲンのみを遠心操作により沈殿させ、上清の蛍光強度から基質分解率を求めた。化合物を

加えない対照の基質分解率と比較して、化合物を加えたときの基質分解阻害率を求め、50%阻害濃度 ( $IC_{50}$  値) を算出した。その結果を表1に示す。

【0044】薬理試験3：膜型MMP (MMP-14) の阻害作用

MMP-14はHT1080繊維肉腫細胞をコンカナバリンA  $40\mu M$  で刺激し、12時間培養後回収した細胞浮遊液を酵素液とした。MMP-14と或る濃度範囲の各化合物及び基質としてMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu- $A_2pr(Dnp)$ -Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (ペプチド研究所、3163-v)  $10\mu M$  を  $0.2M NaCl$ ,  $10mM CaCl_2$ ,  $0.02\%$

$NaN_3$  及び  $0.05\% Brij 35$  を含む  $50mM Tris \cdot HCl$  緩衝液 ( $pH 7.4$ ) 中  $37^\circ C$  で2時間インキュベートした。4倍量のSodium acetate Buffer ( $pH 4.0$ ) を添加することにより反応を停止させ、励起波長  $328nm$ 、蛍光波長  $393nm$  における蛍光強度を測定し、蛍光強度から基質分解率を求めた。化合物を加えない対照の基質分解率と比較して、化合物を加えたときの基質分解阻害率を求め、50%阻害濃度 ( $IC_{50}$  値) を算出した。その結果を表1に示す。

【0045】

【表1-1】

化合物	MMP-1	MMP-2	MMP-9	MMP-14
1	NE ( $10^{-5}M$ )	$2.9 \times 10^{-7}M$	$3.2 \times 10^{-6}M$	$10.1\% (10^{-5}M)$
2	NE ( $10^{-5}M$ )	$1.9 \times 10^{-7}M$	$6.6 \times 10^{-7}M$	$13.7\% (10^{-5}M)$
3	NE ( $10^{-5}M$ )	$2.1 \times 10^{-7}M$	$1.3 \times 10^{-6}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
4	NE ( $10^{-5}M$ )	$1.9 \times 10^{-7}M$	$3.0 \times 10^{-6}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
5	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )
6	NE ( $10^{-5}M$ )	$1.8 \times 10^{-7}M$	$2.8 \times 10^{-6}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
7	NE ( $10^{-5}M$ )	$9.7 \times 10^{-8}M$	$1.2 \times 10^{-6}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
8	NE ( $10^{-5}M$ )	$30.1\% (10^{-5}M)$	$11.9\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )
9	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )
10	NE ( $10^{-5}M$ )	$2.7 \times 10^{-6}M$	$44.5\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )
11	$22.4\% (10^{-5}M)$	$4.7 \times 10^{-8}M$	$5.6 \times 10^{-7}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
12	NE ( $10^{-5}M$ )	$2.2 \times 10^{-6}M$	$14.9\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )
13	NE ( $10^{-5}M$ )	$5.5 \times 10^{-7}M$	$3.8 \times 10^{-6}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
14	NE ( $10^{-5}M$ )	$7.0 \times 10^{-6}M$	$41.8\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )
15	NE ( $10^{-5}M$ )	$3.4 \times 10^{-6}M$	$17.4\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )
16	NE ( $10^{-5}M$ )	$9.6 \times 10^{-7}M$	$4.3 \times 10^{-6}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
17	$38.7\% (10^{-5}M)$	$2.9 \times 10^{-7}M$	$2.9 \times 10^{-6}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
18	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )
19	$63.2\% (10^{-5}M)$	$26.1\% (10^{-5}M)$	$1.7 \times 10^{-6}M$	$13.6\% (10^{-5}M)$
20	NE ( $10^{-5}M$ )	$26.8\% (10^{-5}M)$	$5.2 \times 10^{-7}M$	NE ( $10^{-5}M$ )
21	NE ( $10^{-5}M$ )	$11.6\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )
22	NE ( $10^{-5}M$ )	$7.5 \times 10^{-6}M$	$16.4\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )
23	NE ( $10^{-5}M$ )	$12.3\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )
24	$11.2\% (10^{-5}M)$	$10.0\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )	NE ( $10^{-5}M$ )
25	$23.7\% (10^{-5}M)$	$2.7 \times 10^{-9}M$	$1.4 \times 10^{-8}M$	$5.5 \times 10^{-7}M$
26	$17.7\% (10^{-5}M)$	$2.2 \times 10^{-9}M$	$3.3 \times 10^{-9}M$	$83.6\% (10^{-5}M)$
27	$22.4\% (10^{-5}M)$	$8.7 \times 10^{-9}M$	$1.5 \times 10^{-8}M$	$70.9\% (10^{-5}M)$
28	$40.9\% (10^{-5}M)$	$3.4 \times 10^{-9}M$	$2.3 \times 10^{-8}M$	$3.5 \times 10^{-6}M$
29	NE ( $10^{-5}M$ )	$12.8\% (10^{-5}M)$	NE ( $10^{-5}M$ )	$20.7\% (10^{-5}M)$
30	$31.5\% (10^{-5}M)$	$4.3 \times 10^{-9}M$	$2.3 \times 10^{-8}M$	$70.7\% (10^{-5}M)$
31	$33.6\% (10^{-5}M)$	$2.2 \times 10^{-9}M$	$1.4 \times 10^{-8}M$	$2.9 \times 10^{-7}M$
32	NE ( $10^{-5}M$ )	$1.5 \times 10^{-7}M$	$2.4 \times 10^{-6}M$	$2.8 \times 10^{-7}M$

【0046】

【表1-2】

化合物	MMP-1	MMP-2	MMP-9	MMP-14
33	32.8% ( $10^{-5}$ M)	$1.0 \times 10^{-6}$ M	$1.4 \times 10^{-6}$ M	$4.1 \times 10^{-7}$ M
34	38.8% ( $10^{-5}$ M)	$1.2 \times 10^{-8}$ M	$6.2 \times 10^{-8}$ M	$1.1 \times 10^{-6}$ M
35	NE ( $10^{-5}$ M)	$4.6 \times 10^{-10}$ M	$3.9 \times 10^{-9}$ M	$1.6 \times 10^{-6}$ M
36	59.0% ( $10^{-5}$ M)	$5.5 \times 10^{-9}$ M	$2.2 \times 10^{-7}$ M	$6.5 \times 10^{-6}$ M
37	74.5% ( $10^{-5}$ M)	$3.7 \times 10^{-9}$ M	$2.0 \times 10^{-8}$ M	$1.1 \times 10^{-6}$ M
38	NE ( $10^{-5}$ M)	$4.5 \times 10^{-7}$ M	$3.1 \times 10^{-7}$ M	34.8% ( $10^{-5}$ M)
39	NE ( $10^{-5}$ M)	$3.4 \times 10^{-7}$ M	$3.2 \times 10^{-6}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)
40	60.3% ( $10^{-5}$ M)	$8.4 \times 10^{-9}$ M	$6.9 \times 10^{-9}$ M	$7.2 \times 10^{-7}$ M
41	100% ( $10^{-5}$ M)	$4.2 \times 10^{-9}$ M	$2.5 \times 10^{-9}$ M	$4.8 \times 10^{-7}$ M
42	NE ( $10^{-5}$ M)	$3.3 \times 10^{-6}$ M	32.2% ( $10^{-5}$ M)	$1.8 \times 10^{-6}$ M
43	68.9% ( $10^{-5}$ M)	$4.2 \times 10^{-7}$ M	$1.1 \times 10^{-8}$ M	$1.1 \times 10^{-6}$ M
44	NE ( $10^{-5}$ M)	$5.2 \times 10^{-7}$ M	$1.5 \times 10^{-7}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)
45	NE ( $10^{-5}$ M)	$6.9 \times 10^{-7}$ M	$1.4 \times 10^{-6}$ M	$9.0 \times 10^{-7}$ M
46	NE ( $10^{-5}$ M)	$2.2 \times 10^{-8}$ M	$1.0 \times 10^{-7}$ M	$4.2 \times 10^{-7}$ M
47	NE ( $10^{-5}$ M)	$1.3 \times 10^{-7}$ M	17.9% ( $10^{-5}$ M)	NE ( $10^{-5}$ M)
48	10.8% ( $10^{-5}$ M)	$1.5 \times 10^{-6}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)	$8.1 \times 10^{-7}$ M
49	NE ( $10^{-5}$ M)	$5.5 \times 10^{-6}$ M	$7.2 \times 10^{-7}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)
50	NE ( $10^{-5}$ M)	NE ( $10^{-5}$ M)	NE ( $10^{-5}$ M)	NE ( $10^{-5}$ M)
51	NE ( $10^{-5}$ M)	$6.5 \times 10^{-7}$ M	$3.5 \times 10^{-6}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)
52	$3.5 \times 10^{-6}$ M	$2.3 \times 10^{-9}$ M	$2.2 \times 10^{-8}$ M	$4.1 \times 10^{-8}$ M
53	NE ( $10^{-5}$ M)	NE ( $10^{-5}$ M)	36.8% ( $10^{-5}$ M)	NE ( $10^{-5}$ M)
54	$4.4 \times 10^{-6}$ M	$3.3 \times 10^{-8}$ M	$1.5 \times 10^{-7}$ M	$1.7 \times 10^{-7}$ M
55	NE ( $10^{-5}$ M)	$9.3 \times 10^{-7}$ M	$1.0 \times 10^{-7}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)
56	$3.3 \times 10^{-6}$ M	$2.7 \times 10^{-9}$ M	$7.3 \times 10^{-10}$ M	$2.4 \times 10^{-7}$ M
57	NE ( $10^{-5}$ M)	$3.9 \times 10^{-7}$ M	$1.2 \times 10^{-6}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)
58	21.2% ( $10^{-5}$ M)	$2.4 \times 10^{-7}$ M	$4.5 \times 10^{-8}$ M	$6.0 \times 10^{-7}$ M
59	NE ( $10^{-5}$ M)	$1.2 \times 10^{-7}$ M	15.7% ( $10^{-5}$ M)	NE ( $10^{-5}$ M)
60	$6.2 \times 10^{-6}$ M	$2.0 \times 10^{-8}$ M	$6.8 \times 10^{-9}$ M	$2.0 \times 10^{-6}$ M
61	NE ( $10^{-5}$ M)	$5.4 \times 10^{-6}$ M	$1.0 \times 10^{-7}$ M	NE ( $10^{-5}$ M)
62	46.5% ( $10^{-5}$ M)	$9.8 \times 10^{-9}$ M	$3.5 \times 10^{-8}$ M	$1.9 \times 10^{-7}$ M

NE は効果なしを示す。

#### 【0047】

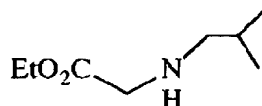
【実施例及び比較例】以下に製造実施例を挙げるが、本発明が実施例に限定されるものでないことは勿論なことである。

参考例 2-[(N-イソブチル-N-(4-アミノベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステルの製法。

(A) 2-(イソブチル)アミノ酢酸エチルエステル(化30)の製法。

#### 【0048】

【化30】



【0049】イソブチルアミン(7.8g)とN-エチルジイソプロピルアミン(13.7g)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、0℃で攪拌した。これにブロモ酢酸エチル(15g)を加え、0℃で30分攪拌した後、室温で3.5時間攪拌した。氷水50mlにあげ、酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エ

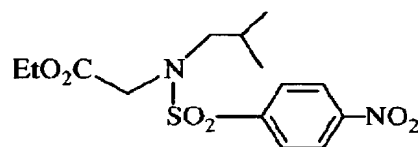
チル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製し、油状の目的物を8.4g得た。

MS (m/e): 159 (M<sup>+</sup>)

(B) 2-[(N-イソブチル-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステル(化31)の製法。

#### 【0050】

【化31】



【0051】上記参考例の(A)で得たアミン(4.0g)とN-エチルジイソプロピルアミン(3.2g)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、0℃で攪拌した。これをMeOH70ml溶液に溶解し、10% NaOH30mlを加え室温で2時間攪拌した。これにp-ニトロベンゼンスルホニルクロライド(4.7g)

を加え、0℃で20分撹拌した後、室温で30分間撹拌した。氷水30mlにわけ、酢酸エチル抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、目的物7.2gを淡黄色の結晶として得た。融点75-76℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3100, 2950, 2866, 1743, 1608

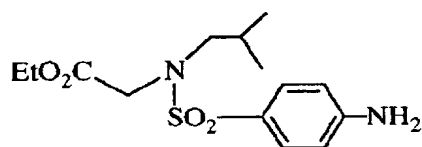
MS (m/e): 301 (M<sup>+</sup>-43), 271, 251, 186, 59 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 3.08 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.05 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 4.12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 8.02 (2H, d, 芳香環), 8.35 (2H, d, 芳香環)

(C) 2-[ (N-イソブチル-N-(4-アミノベンゼンスルホニル) ) アミノ ] 酢酸エチルエステル (化32) の製法。

【0052】

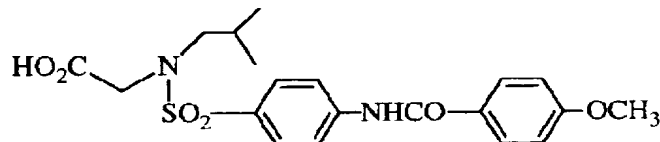
【化32】



【0056】前記の参考例の(C)で得られた化合物(1.0g)をピリジン(10ml)に溶解し、0℃で撹拌した。これにp-メトキシベンゾイルクロライド(0.6g)を加え、室温で2.5時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸で酸性にした後に酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、目的物1.2gを白色の結晶として得た。融点122-123℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3448, 2950, 1749, 1506, 1341

MS (m/e): 405 (M<sup>+</sup>-43), 375, 300 (BP)



【0053】上記参考例の(B)で得た化合物(6.0g)にエタノール(10ml)とパラジウム・炭素(0.6g)を入れ、水素ガスで接触還元した。セライトでろ過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製し、目的物4.9gを淡黄色の結晶として得た。融点58-60℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3472, 3376, 2950, 1737, 1599

MS (m/e): 314 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.10 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.65 (2H, d, 芳香環), 7.60 (2H, d, 芳香環)

【0054】実施例1.

N-ヒドロキシ-2-[ (N-イソブチル-N-(4-(4-メチルベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル) ) アミノ ] アセトアミド (化合物31) の製法。

(a) 2-[ (N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル) ) アミノ ] 酢酸エチルエステル (化合物49) の製法。

【0055】

【化33】

0 (BP)

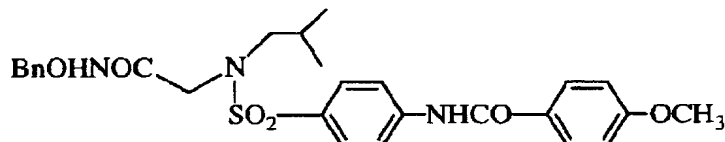
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.82 (1H, sept, CH), 3.03 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.05 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.90~7.90 (8H, m, 芳香環), 8.02 (1H, s, NH)

(b) 2-[ (N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル) ) アミノ ] 酢酸 (化合物7) の製法。

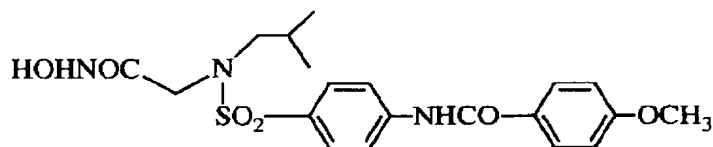
【0057】

【化34】

【0058】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸エチルエステル(化合物49)(1.0g)をエタノール(5ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(0.13g)と水(2ml)を加えて室温で2時間攪拌した。濃縮し、10%塩酸で酸性にしたところ、白色の結晶を生じた。この結晶をエタノールで再結晶させ、目的物0.91gを得た。融点180-181℃  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3388, 2962, 1728, 1665, 1530



【0060】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物7)(0.8g)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、0℃で攪拌した。これに1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールモノハイドレート(HOBT)(0.36g)とN-エチルモルホリン(NEM)(0.52g)を加え30分攪拌した。これにベンジルヒドロキシルアミン(0.37g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド(WSCDI)(0.44g)を加え室温で4時間攪拌した。氷水(10ml)にあげ、酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、目的物0.9gを白色の結晶として得た。融点145-150℃



【0062】上記(c)で得た化合物(0.9g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、これに5%パラジウム・炭素(90mg)を入れ、水素ガスで接触還元した。セライトで濾過し、濃縮してエタノールで再結晶させると目的物0.51gを白色の結晶として得た。融点169-170℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3320, 2950, 1659, 1593, 1335

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.90 (1H, sept, CH), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.75 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.00~8.00 (8H, m, 芳香環)

【0063】実施例2.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90~7.90 (8H, m, 芳香環)

(c) N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド]の製法。

【0059】

【化35】

IR (cm<sup>-1</sup>): 3250, 2980, 1659, 1605, 1506

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (1H, sept, CH), 2.85 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.60 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.91 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90~7.90 (8H, m, 芳香環), 8.15 (1H, s, NH), 9.15 (1H, s, NH)

(d) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物31)の製法。

【0061】

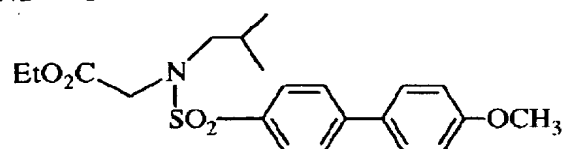
【化36】

N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物41)の製法。

(a) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸エチルエステル(化合物50)の製法。

【0064】

【化37】



【0065】参考例で示したと同様な方法により得た2



ー〔(N-イソブチル-N-(4-ブロモベンゼンスルホニル))アミノ〕酢酸エチルエステル(0.8g)、P-メトキシフェニルボロン酸(0.32g)、炭酸ナトリウム(0.45g)、水(2ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg)及びトルエン(10ml)を入れ加熱還流した(3.5時間)。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム(10ml)を加えトルエンで抽出した(20ml×2)。トルエン層を数回飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製し、目的物0.66gを白色の結晶として得た。融点76-78℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3418, 1725, 1341, 1188, 1161

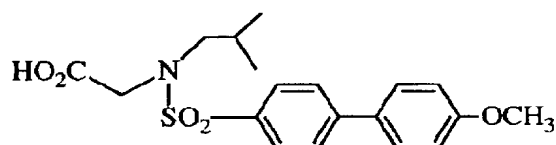
MS (m/e): 406 (M<sup>+</sup>+1) 363, 333, 183, 84 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.88 (1H, sept, CH), 3.08 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.05 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.90~7.96 (8H, m, 芳香環)

(b) 2-〔(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ〕酢酸(化合物17)の製法。

【0066】

【化38】



【0067】2-〔(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ〕酢酸エチルエステル(化合物50)(0.66g)にエタノール(5ml)、水酸化ナトリウム(0.13g)及び水(1ml)を加えて室温で3時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にした。この時に生じた白色の結晶を、エタノールで再結晶させ、目的物0.40gを得た。融点161-162℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3430, 2956, 1728, 1605, 1338

MS (m/e): 378 (M<sup>+</sup>+1), 347, 183 (BP) 139

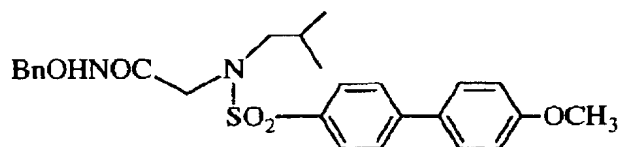
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 3.03 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.87 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.98 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.95~7.90 (8H, m, 芳香環)

(c) N-ベンジルオキシ-2-〔(N-イソブチル-

N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ〕アセトアミドの製法。

【0068】

【化39】



【0069】2-〔(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ〕酢酸(化合物17)(0.30g)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、HOBt(0.24g)とNEM(0.36g)を加え30分撹拌した。これにベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.25g)、WSCDI(0.30g)を加え、室温で3時間撹拌した。氷水(20ml)にあげ、酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮した。白色結晶で目的物370mgを得た。融点129-130℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3418, 2950, 1683, 1599, 1389

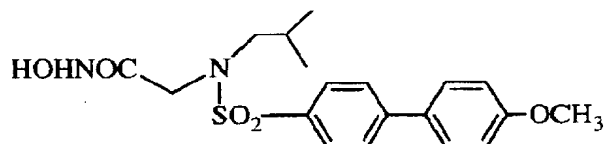
MS (m/e): 375 (M<sup>+</sup>-107), 332, 247, 183, 91 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.80 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 2.94 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.65 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90~7.80 (13H, m, 芳香環), 9.20 (1H, s, NH)

(d) N-ヒドロキシ-2-〔(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ〕アセトアミド(化合物41)の製法。

【0070】

【化40】



【0071】N-ベンジルオキシ-2-〔(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ〕アセトアミド(0.37g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、これに5%パラジウム・炭素(30mg)を入れ、水素ガスで2.5時間接触還元した。セライトでろ過し、濃縮した。生じた結晶を、エタノールで再結晶させ、目的物0.25gを得た。融点144-145℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3226, 1665, 1335, 1290, 1152

MS (m/e) : 375 (M<sup>+</sup>-17), 332, 247, 183, 91 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.94 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.86 (1H, sept, CH), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.87 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.00~7.85 (8H, m, 芳香環), 9.40 (1H, bs, NH)

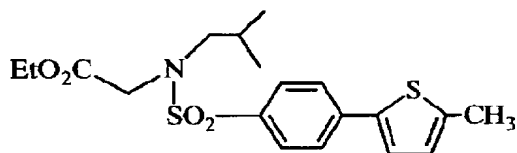
【0072】実施例3.

N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メチル-2-チエニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物44)の製法。

(a) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メチル-2-チエニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステルの製法。

【0073】

【化41】



【0074】2-メチルチオフェン(0.9g)を乾燥したテトラヒドロフラン(5ml)に入れ、-20℃で撹拌した。これにn-ブチルリチウム(5.8ml)を滴下し、0℃で30分間撹拌した。次に塩化亜鉛(1.25g)を加え、室温で1時間撹拌した。次に参考例で示した方法により得た2-[(イソブチル)-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-アミノ]酢酸エチルエステル(1.70g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg)を加え、加熱還流した

(3.5時間)。濃縮し、酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)で精製し、目的物730mgを結晶として得た。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 2950, 1755, 1332, 1188, 1149

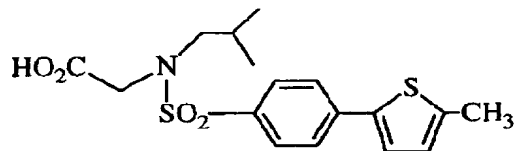
MS (m/e) : 396 (M<sup>+</sup>-13) 353, 322, 237, 173 (BP) 129

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 2.52 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.04 (3H, q, CH<sub>2</sub>), 6.78 (1H, d, 芳香環), 7.18 (1H, d, 芳香環), 7.60 (2H, d, 芳香環), 7.80 (2H, d, 芳香環)

(b) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メチル-2-チエニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(化合物20)の製法。

【0075】

【化42】



【0076】2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メチル-2-チエニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステル(0.7g)にエタノール(10ml)、水酸化ナトリウム(0.14g)及び水(5ml)を加えて室温で2時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にした。この時に生じた結晶をろ過し、エタノールで再結晶させ、目的物0.58gを白色の結晶として得た。融点178-180℃

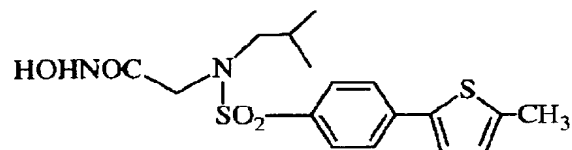
IR (cm<sup>-1</sup>) : 3058, 2944, 1722, 1401

MS (m/e) : 368 (M<sup>+</sup>+1) 324, 237, 173 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.89 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.86 (1H, sept, CH), 2.52 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.98 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.75 (1H, d, 芳香環), 7.20 (1H, d, 芳香環), 7.65 (2H, d, 芳香環), 7.80 (2H, d, 芳香環)  
(c) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メチル-2-チエニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物44)の製法。

【0077】

【化43】

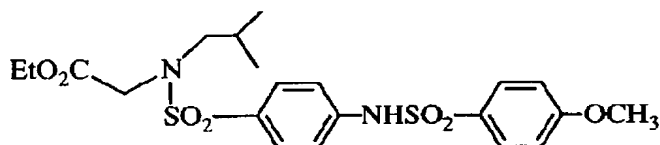


【0078】2-[(N-イソブチル-N-(4-(5-メチル-2-チエニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(0.4g)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、HOBt(0.24g)とNEM(0.58g)を加え0℃で30分撹拌した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩(0.15g)、WSCDI(0.42g)を加え室温で12時間撹拌した。氷水(10ml)にあげ、酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製した。生じた結晶をエタノールで再結晶させ、目的物50mgを得た。融点139-140℃

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3274, 2950, 1659, 1464, 1332

MS (m/e) : 309 (M<sup>+</sup>-73) 266, 237, 173 (BP)

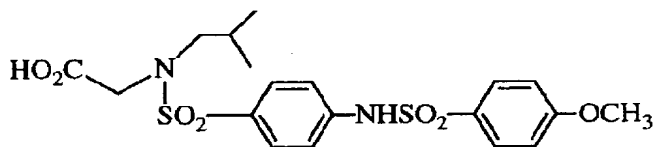
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 2.52 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.95 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.75 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.78 (1H, d, 芳香環), 7.22 (1H, d, 芳香環), 7.70 (2H, d, 芳香環), 7.80 (2H, d, 芳香環)  
【0079】実施例4.



【0081】参考例(C)で得た化合物(1.0g)をピリジン(10ml)に溶解し、0℃で撹拌した。これにP-メトキシベンゼンスルホニルクロライド(0.7g)を加え、室温で2時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)で精製し、油状の目的物1.48gを得た。

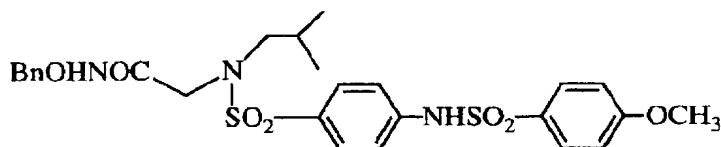
IR (cm<sup>-1</sup>) : 3256, 2950, 1743, 1596, 1493

MS (m/e) : 484 (M<sup>+</sup>) 441, 326 (B



【0083】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸エチルエステル(1.48g)をエタノール(5ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(0.18g)及び水(2ml)を加えて、室温で2時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した(10ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=3:1)で精製し、目的物1.25gを結晶として得た。融点58-59℃。

IR (cm<sup>-1</sup>) : 3500, 3262, 2950, 1725, 1592



【0085】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-

N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミド(化合物48)の製法。

(a) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸エチルエステルの製法。

【0080】

【化44】

P) 262

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.88 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.90~7.80 (8H, m, 芳香環)

(b) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸(化合物24)の製法。

【0082】

【化45】

MS (m/e) : 456 (M<sup>+</sup>) 413, 326, 171 (BP) 123

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.89 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.80~7.80 (8H, m, 芳香環), 8.35 (1H, s, NH)

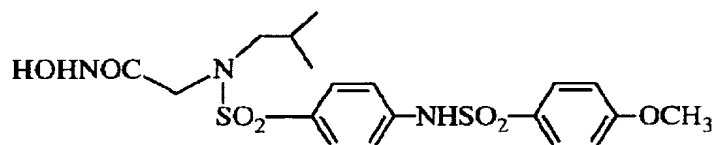
(c) N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミドの製法。

【0084】

【化46】

-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホ

ニル) アミノ] 酢酸 (0.85 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、HOBt (0.34 g) と NEM (0.51 g) を加え 30 分攪拌した。これにベンジルヒドロキシルアミン (0.35 g)、WSCDI (0.42 g) を加え、室温で 4 時間攪拌した。氷水 (20 ml) にあけ、酢酸エチルで抽出した (10 ml × 3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) で精製し、目的物 1.07 g を結晶として得た。融点 58-59°C  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3256, 2950, 1680, 1596, 1497



【0087】N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミド (1.0 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、これに 5%パラジウム・炭素 (10 mg) を入れ、水素ガスで 1 時間、室温下で接触還元した。セライトで濾過し、濃縮してシリカゲルカラム (酢酸エチル: n-ヘキサン = 3:1) で精製し、目的物 750 mg を白色の結晶として得た。融点 61-62°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 3256, 2950, 1677, 1596, 1497

MS (m/e): 400 (M<sup>+</sup>-39) 355, 326 (BP) 262, 171

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 2.90 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.70 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.90~7.90 (8H, m, 芳香環)

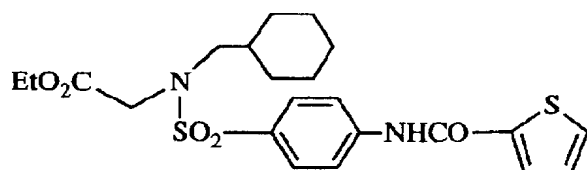
【0088】実施例 5.

N-ヒドロキシ-2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミド (化合物 30) の製法。

(a) 2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸エチルエステルの製法。

【0089】

【化 48】



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (1H, sept, CH), 2.85 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.60 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.92 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.80~7.90 (13H, m, 芳香環)

(d) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミド (化合物 48) の製法。

【0086】

【化 47】

【0090】参考例で示した同様の方法で得られた 2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-アミノベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸エチルエステル (1.0 g) をピリジン (10 ml) に溶解させ、0°C で攪拌した。これにテノイルクロライド (0.41 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した (20 ml × 3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) で精製し、目的物 0.8 g を白色の結晶として得た。融点 148-149°C。

IR (cm<sup>-1</sup>): 3501, 3357, 2919, 1664, 1592

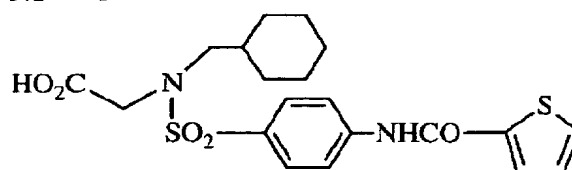
MS (m/e): 464 (M<sup>+</sup>) 392, 198 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.80~0.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.10~1.30 (6H, m), 1.50 (1H, bs, CH), 1.60~1.80 (5H, m), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.02 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.10 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 7.05~7.80 (7H, m, 芳香環), 8.00 (1H, bs, NH)

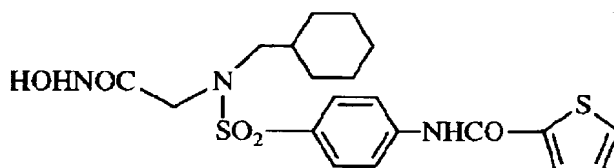
(b) 2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸 (化合物 6) の製法。

【0091】

【化 49】



【0092】2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸エチルエステル(0.8g)をエタノール(5ml)に溶解させ、水酸化ナトリウム(0.2g)及び水(3ml)を加えて室温で2時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にしたと白色の結晶が生じる。これを濾過し、エタノールで再結晶させ目的物0.7gを結晶として得た。融点158-159℃。  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3400, 2950, 1750, 1680, 1600  
MS (m/e): 391 (M<sup>+</sup>-45) 381, 266, 111 (BP)



【0094】2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物6)(0.5g)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、HOBt(0.26g)とNEM(0.4g)を加え30分撹拌した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩(0.12g)、WSCDI(0.33g)を加え、室温で12時間撹拌した。氷水(10ml)にあけ、酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、目的物0.9gを得た。融点165-166℃  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3298, 2920, 1593, 1452, 1317  
MS (m/e): 378 (M<sup>+</sup>-73) 295, 266 (BP)  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.80~1.00 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.10~1.30 (3H, m), 1.55 (1H, bs, CH), 1.60~1.80 (5H, m), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.75 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.10~7.90 (7H, m, 芳香環)

【0095】実施例6.

N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物40)の製法。

(a) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸エチルエステルの製法。

【0096】

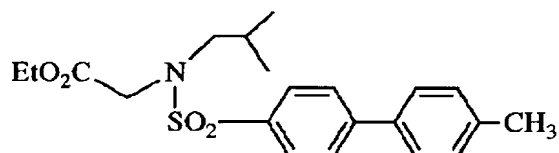
【化51】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.80~0.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.10~1.20 (3H, m), 1.55 (1H, bs, CH), 1.60~1.80 (5H, m), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.00~7.90 (7H, m, 芳香環)

(c) N-ヒドロキシ-2-[(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(2-テノイルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)アセトアミド(化合物30)の製法。

【0093】

【化50】

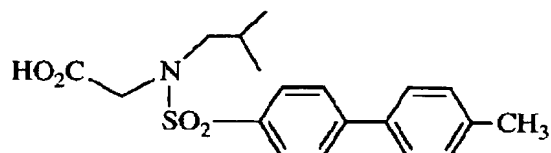


【0097】参考例で示した同様の方法で得た2-[(N-イソブチル-N-(4-ブロモベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸エチルエステル(1.2g)、p-メチルフェニル硼酸(0.42g)、炭酸ナトリウム(0.44g)、水(2ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg)及びトルエン(10ml)を入れ加熱還流した(3.5時間)。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム(10ml)を加え、トルエンで抽出した(20ml×2)。トルエン層を数回飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製し、目的物1.2gを液体で得た。  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3448, 2950, 1746, 1341, 1191  
MS (m/e): 390 (M<sup>+</sup>+1) 337, 221, 158 (BP)  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.80 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.15 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 2.50 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.06 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 6.60~7.90 (8H, m, 芳香環)

(b) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ)酢酸(化合物16)の製法。

【0098】

【化52】



【0099】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸エチルエステル(1.2g)にエタノール(5m1)、水酸化ナトリウム(0.24g)及び水(1m1)を加え、室温で3時間攪拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にした。このとき白色の結晶が生じた。これをろ過し、エタノールで再結晶させ目的物0.74gを結晶として得た。融点150-151℃。

IR (cm<sup>-1</sup>): 2950, 1722, 1392, 1230, 1152

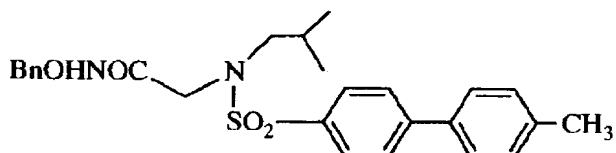
MS (m/e): 362 (M<sup>+</sup>+1) 318, 231, 152 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.00 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.20~7.90 (8H, m, 芳香環)

(c) N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミドの製法。

【0100】

【化53】



【0101】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸(化合物16)(0.3g)をジメチルホルムアミド(20m1)に溶解させ、HOBt(0.25g)とNEM(0.38g)を加え30分攪拌した。これにベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.26g)、WSCDI(0.31g)を加え室温で攪拌した。酢酸エチルで抽出した(20m1×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。ろ過し、濃縮して目的物0.26gを白色の結晶として得た。融点143-144℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3274, 2920, 1683, 1482, 1338

MS (m/e): 466 (M<sup>+</sup>) 316, 235 (BP)

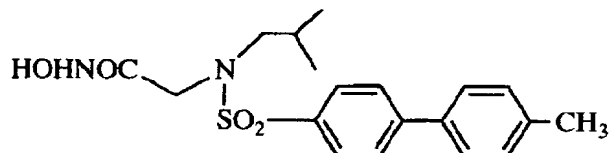
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.86 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.93 (2H, d, CH<sub>2</sub>),

3.65 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.20~7.90 (13H, m, 芳香環), 9.20 (1H, bs, NH)

(d) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミド(化合物40)の製法。

【0102】

【化54】



【0103】N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ]アセトアミド(0.25g)をテトラヒドロフラン(10m1)に溶解し、これに5%パラジウム・炭素(20mg)を加えて水素ガスで2時間接触還元し、セライトでろ過し、濃縮した。この濃縮によって生じた結晶をエタノールで再結晶させ、目的物0.14gを得た。融点155-156℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3214, 2950, 1659, 1596, 1338

MS (m/e): 360 (M<sup>+</sup>-16) 303, 231, 167 (BP)

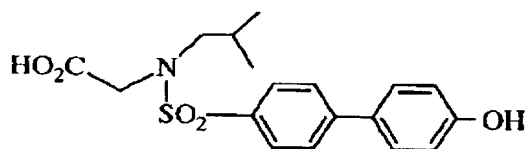
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.88 (1H, sept, CH), 2.41 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.20~7.90 (8H, m, 芳香環), 9.39 (1H, bs, NH)

【0104】実施例7。

2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸(化合物51)の製法

【0105】

【化55】



【0106】実施例2の(b)で得た2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル)アミノ]酢酸(化合物17)(0.25g)を塩化メチレン(10m1)に溶解し、そこへ三臭化硼素(0.4m1)を加え、室温で30分間攪拌した。濃縮し、酢酸エチルで抽出した(20m1×2)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。次いでろ過し、濃縮し、シリカゲルカルシウム(クロロホルム:メタノール=3:1)で精製した。目的物0.

20 gを白色結晶で得た。融点170-171℃  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3358, 3168, 1728, 1611, 1140

MS (m/e): 363 (M<sup>+</sup>), 305, 233, 169 (BP) 139,

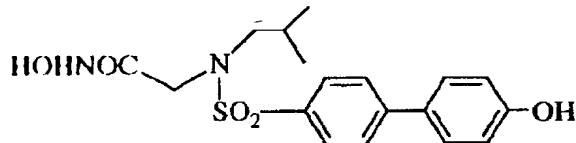
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 3.08 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.01 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90-7.90 (8H, m, 芳香環)

【0107】実施例8.

N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステルの製法

【0108】

【化56】



【0109】実施例2の(d)で得たN-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステル(化合物41)(0.10 g)を塩化メチレン(5 ml)に溶解し、そこへ三臭化硼素(0.3 ml)を室温で加えて3.5時間撹拌した。濃縮し、シリカゲルカラム(溶出液:メタノール=3:1)で精製した。目的物0.08 gを白色結晶で得た。融点56-57℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3262, 2956, 1674, 1599, 1392

MS (m/e): 305 (M<sup>+</sup>-73), 262, 233, 167, 115

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 0.92 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 2.95 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.74 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.90-7.90 (8H, m, 芳香環)

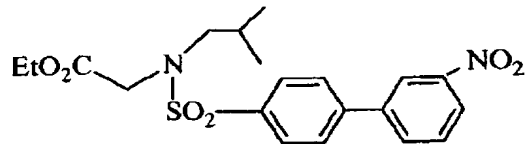
【0110】実施例9.

2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-アミノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(化合物52)の製法.

2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-ニトロフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステルの製法.

【0111】

【化57】



【0112】参考例で示したと同様な方法により得た2-[(N-イソブチル-N-(4-ブロモベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステル(1.0 g)、m-ニトロフェニルボロン酸(0.8 g)、炭酸ナトリウム(1.0 g)、水(5 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(15 mg)及びトルエン(30 ml)を入れ加熱還流した(3.5時間)。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム(20 ml)を加えてトルエンで抽出した(20 ml×2)。トルエン層を数回飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製し、目的物1.4 gを液体で得た。融点76-78℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2866, 1737, 1530, 1467

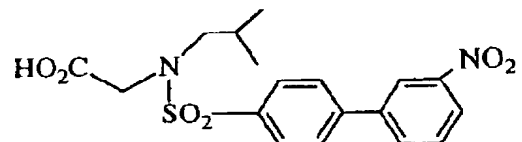
MS (m/e): 421 (M<sup>+</sup>), 377, 347, 267, 89 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (3H, t, CH<sub>2</sub>), 1.88 (1H, sept, CH), 3.10 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.08 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 4.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.60-8.50 (8H, m, 芳香環)

(b) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-ニトロフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸の製法.

【0113】

【化58】



【0114】2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-ニトロフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステル(1.0 g)にエタノール(10 ml)、水酸化ナトリウム(0.14 g)及び水(5 ml)を加えて室温で3時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸を加えて酸性にした。酢酸エチルで抽出し(20 ml×2)、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮した。目的物(白色結晶)を0.8 g得た。融点180-181℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3076, 2950, 2914, 1725, 1704

MS (m/e): 231 (M<sup>+</sup>-161), 152 (B

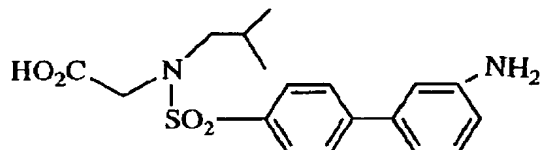
P), 84, 45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (6H, d, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>2</sub>), 1.88 (1H, sept, CH), 3.10 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 4.08 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.60~8.60 (8H, m, 芳香環)

(c) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-アミノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(化合物55)の製法。

【0115】

【化59】



【0116】2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-ニトロフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(0.5g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、これに5%パラジウム・炭素(10mg)を入れ、水素ガスで1時間接触還元した。セライトで濾過し、濃縮した。生じた結晶をエタノールで再結晶した。目的物0.3gを得た。融点78-80℃

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3406, 2944, 1740, 1600, 1180

MS ( $m/e$ ): 363 ( $M^+ + 1$ ), 233, 168, 141, 80 (BP)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 0.90 (6H, d, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>2</sub>), 1.85 (1H, sept, CH), 3.08 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 4.00 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.80~7.90 (8H, m, 芳香環)

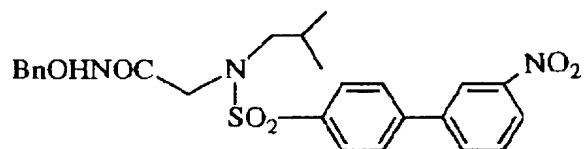
【0117】実施例10.

N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-アミノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物56)の製法

(a) N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-ニトロフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミドの製法

【0118】

【化60】



【0119】実施例9の(b)で得た2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-ニトロフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(0.8g)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、HOBt(0.37g)とNEM(0.47g)を加え30分搅拌した。これにベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.39

g)、WSCDI(0.46g)を加え、室温で6時間搅拌した。氷水(50ml)にあげ、酢酸エチルで抽出した(30ml×3)。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮した。生じた結晶を酢酸エチルで再結晶して目的物0.7gを白色結晶で得た。融点133-134℃

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2944, 2866, 1674, 1530, 1344

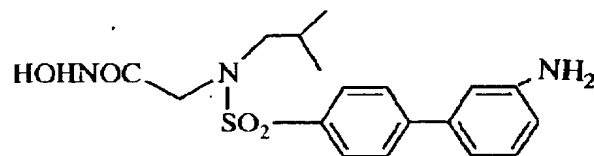
MS ( $m/e$ ): 388 ( $M^+ - 109$ ), 358, 304, 244, 168 (BP)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (6H, d, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>2</sub>), 1.86 (1H, sept, CH), 3.02 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 3.35 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.85 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.30~8.40 (13H, m, 芳香環), 8.50 (1H, bs, NH)

【0120】(b) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-アミノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物56)の製法

【0121】

【化61】



【0122】N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(3-ニトロフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(0.7g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解させ、これに5%パラジウム・炭素(20mg)を入れ、水素ガスで2.5時間接触還元した。セライトで濾過し、濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=3:1)で精製し、目的物0.3gを結晶として得た。融点65-66℃

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3340, 3208, 2944, 1674, 1593

MS ( $m/e$ ): 318 ( $M^+ - 59$ ), 304, 232, 168 (BP), 152

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (6H, d, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>2</sub>), 1.70 (2H, bs,  $\text{NH}_2$ ), 1.85 (1H, sept, CH), 3.00 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.60~7.90 (8H, m, 芳香環), 9.42 (1H, bs, NH)

【0123】実施例11.

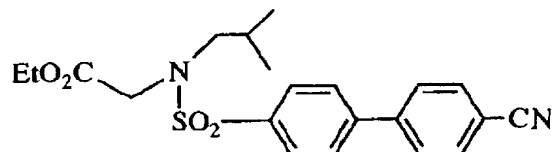
2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(化合物57)の製法。



(a) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-シアノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステルの製法。

【0124】

【化62】



【0125】参考例で示したと同様な方法により得た2-[(N-イソブチル-N-(4-ブロモベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステル(2.5g)、4-シアノフェニルボロン酸(1.15g)、炭酸ナトリウム(1.68g)、水(10ml)及びトルエン(30ml)を入れ、加熱還流した(3.5時間)。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム(30ml)を加え、トルエンで抽出した(30ml×3)。トルエン層を数回飽和食塩水で洗浄し、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)で精製し、目的物2.4gを液体で得た。

IR (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2866, 2224, 1737, 1592

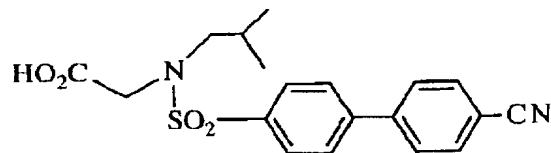
MS (m/e): 357 (M<sup>+</sup>-43), 327, 242, 178 (BP), 151

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.88 (1H, sept, CH), 3.10 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.08 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.60~7.90 (8H, m, 芳香環)

(b) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-シアノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸の製法。

【0126】

【化63】



【0127】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-シアノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸エチルエステル(2.40g)にエタノール(10ml)、水酸化ナトリウム(0.36g)及び水(5ml)を入れ室温で1.5時間撹拌した。濃縮し、10%塩酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出し(20ml×3)、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、芒硝で脱水した。濾過し、濃縮してシリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=7:1)で精製した。目的物を白色結

晶(1.79g)で得た。融点129-130℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3058, 2956, 2218, 1722, 1596

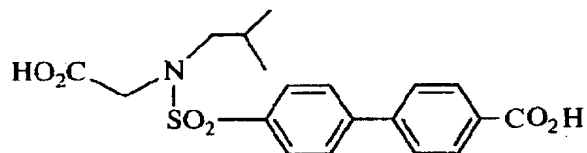
MS (m/e): 356 (M<sup>+</sup>-16), 329, 242, 178 (BP), 151

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.60~8.90 (8H, m, 芳香環)

(c) 2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(化合物57)の製法。

【0128】

【化64】



【0129】2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-シアノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]酢酸(0.1g)をエタノール(3ml)に溶解し、そこへ水酸化カリウム(0.07g)及び水(2ml)入れ加熱還流した(3時間)。濃縮し、そこへ水(10ml)を加え、10%塩酸で酸性にした。白色結晶が生じる。結晶を濾過し、エタノールで再結晶し、目的物を白色結晶(0.6g)で得た。融点>250℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2662, 1719, 1689, 1425

MS (m/e): 349 (M<sup>+</sup>-42), 230, 197, 152, 80 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 0.88 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.95 (1H, sept, CH), 3.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.02 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.80~8.20 (8H, m, 芳香環)

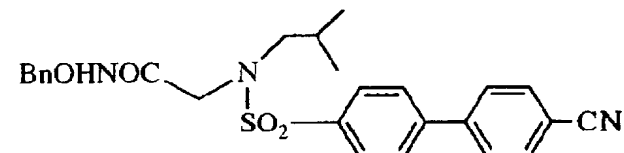
【0130】実施例12.

N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミド(化合物58)の製法。

(a) N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-シアノフェニル)ベンゼンスルホニル))アミノ]アセトアミドの製法。

【0131】

【化65】

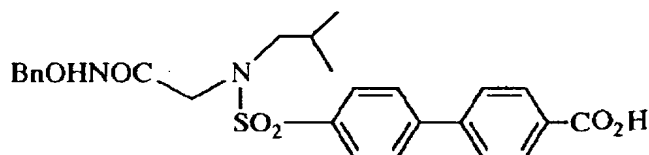


【0132】実施例11の(b)で得た2-[(N-イ

ソブチル-N-(4-(4-シアノフェニル)ベンゼンスルホンイル)アミノ]酢酸(1.5g)をジメチルホルムアミド(30ml)に溶解させ、HOBt(0.74g)とNEM(1.11g)を加え30分間撹拌した。そこへベンジルヒドロキシアミン塩酸塩(0.77g)、WSCDI(0.93g)を加え、室温で8時間撹拌した。氷水(50ml)にあける。白色結晶が析出した。結晶を濾過し、水洗いを行ない乾燥して目的物(1.86g)を白色結晶で得た。融点154-155℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 2950, 2218, 1683, 1596, 1485

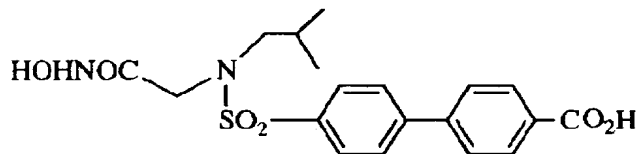
MS (m/e): 327 (M<sup>+</sup>-150), 242, 1



【0131】N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-シアノフェニル)ベンゼンスルホンイル)アミノ]アセトアミド(1.0g)をエタノール(10ml)に溶解させ、そこへ水酸化カリウム(0.58g)及び水(5ml)入れ加熱還流した(5時間)。濃縮し、そこへ水(20ml)加え、10%塩酸に酸性にした。白色結晶が析出した。結晶を濾過し、水洗いを行ない、乾燥したと目的物(0.4g)を白色結晶で得た。融点192-193℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3172, 2950, 1686, 1608, 1422

MS (m/e): 291 (M<sup>+</sup>-205), 261, 1



【0136】N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホンイル)アミノ]アセトアミド(0.4g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解させ、これに5%パルadium・炭素(100ml)を入れ水素ガスで1時間に触置した。セライトで濾過し、濃縮した。白色結晶が析出した。エタノール5mlで再結晶を行ない目的物(0.25g)を白色結晶で得た。融点214-215℃

IR (cm<sup>-1</sup>): 3256, 2950, 1683, 16

78, 105, 77 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 2.95 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.70 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.30~7.90 (13H, m, 芳香環), 9.20 (1H, bs, NH)

(b) N-ベンジルオキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホンイル)アミノ]アセトアミドの製法。

【0133】

【化66】

97, 105, 77 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80 (1H, sept, CH), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.80 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.90 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.20~8.20 (13H, m, 芳香環)

(c) N-ヒドロキシ-2-[(N-イソブチル-N-(4-(4-カルボキシフェニル)ベンゼンスルホンイル)アミノ]アセトアミド(化合物58)の製法。

【0135】

【化67】

08, 1425

MS (m/e): 333 (M<sup>+</sup>-73), 290, 261, 199, 152 (BP)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 0.95 (6H, d, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (1H, sept, CH), 3.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.79 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.90~8.20 (8H, m, 芳香環), 8.98 (1H, bs, NH)

【0137】

【表2】

化合物 No.	融点 (℃)	化合物 No.	融点 (℃)	化合物 No.	融点 (℃)
1	64~65	22	128~130	43	149~150
2	180~181	23	162~163	44	139~140
3	175~176	24	58~59	45	173~174
4	65~66	25	68~69	46	117~119
5	117.5~172.5	26	149~150	47	135~136
6	158~159	27	155~156	48	61~62
7	180~181	28	122~123	49	122~123
8	180~181	29	68~70	50	76~78
9	159~160	30	165~166	51	170~171
10	170~172	31	169~170	52	56~57
11	192~193	32	153~155	53	59~61
12	54~55	33	140~141	54	51~52
13	124~125	34	134~137	55	78~80
14	57~60	35	165~166	56	65~66
15	271~219	36	198~200	57	>250
16	150~151	37	133~134	58	214~215
17	161~162	38	lib	59	118~120
18	85~87	39	154~156	60	155~156
19	140~142	40	155~156	61	178~180
20	178~180	41	144~145	62	58~60
21	164~166	42	192~194		

## 【0138】

【発明の効果】本発明の新規な化合物は、優れたマトリックスメタロプロチナーゼ（MMPs）阻害作用を有

し、MMPsによる細胞外マトリックスの破壊に起因する疾患の治療薬や予防薬に有用であり、経口投与で薬効を発揮できる利点が期待できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/38  
31/63

識別記号

ADU

C07C 303/38  
311/19  
311/29

C07D 333/18  
333/38

FI

A61K 31/38  
31/63

ADU

C07C 303/38  
311/19  
311/29

C07D 333/18  
333/38

(72)発明者 小林 義典

長野県更埴市大字森2526